CORSO INTEGRATO DI GENETICA

A.A.2011/2012

Prof Alberto Turco

5.10.11

Lezioni 3 e 4

CITOGENETICA MEDICA

(Neri Genuardi cap 13)

ANOMALIE CROMOSOMICHE

Cause importanti di:
- abortività (spontanea)
- malformazioni congenite
- ritardo mentale

-Frequenza alla nascita:
circa **1/150-200**

NB: 1/200 = 0.5% = 0.005 = 5/1000

Tabella 13.1 Anomalie cromosomiche

Di numero	
Triploidia	per esempio 69,XXX
Trisomia	per esempio 47,XY,+21
Monosomia	per esempio 45,X
Mosaicismo	per esempio 46,XX/47,XX,+21
Di struttura	
Delezione	per esempio del(4)(p16.3)
Inversione	paracentrica pericentrica
Duplicazione	
Inserzione	
Ring	
Marcatore (mar)	
Traslocazione reciproca bilanciata	per esempio t(9;22)(q34; q11)
Traslocazione robertsoniana (fusione centrica)	per esempio t(13;14)(q10;q10)
Anomala separazione del centromero (isocromosoma)	per esempio i(12p)
Disomie uniparentali (anomalie cromosomiche funzionali)	
Possono causare la comparsa di fenotipi recessivi	
Difetto di regolazione dell'imprinting	

Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

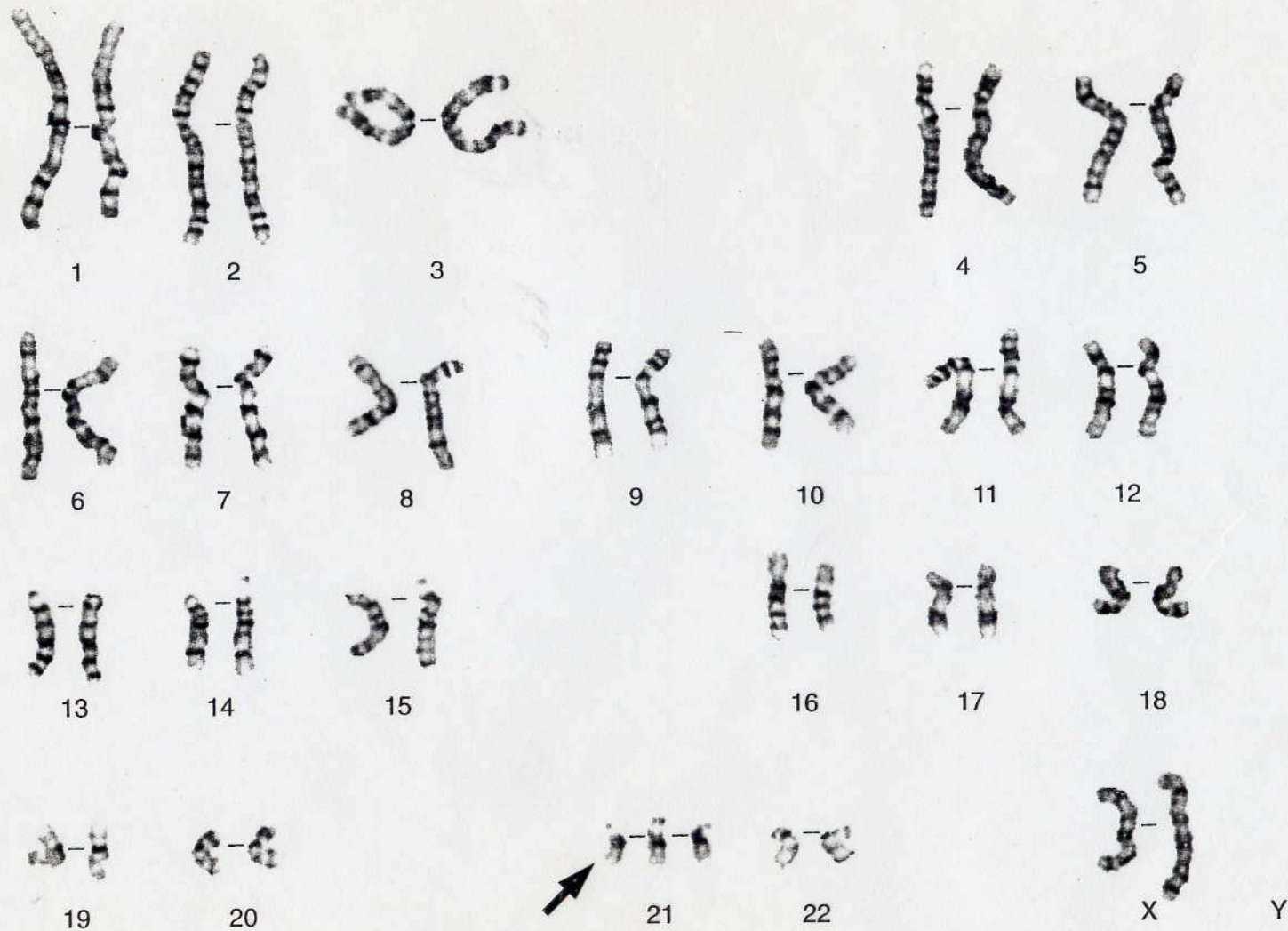
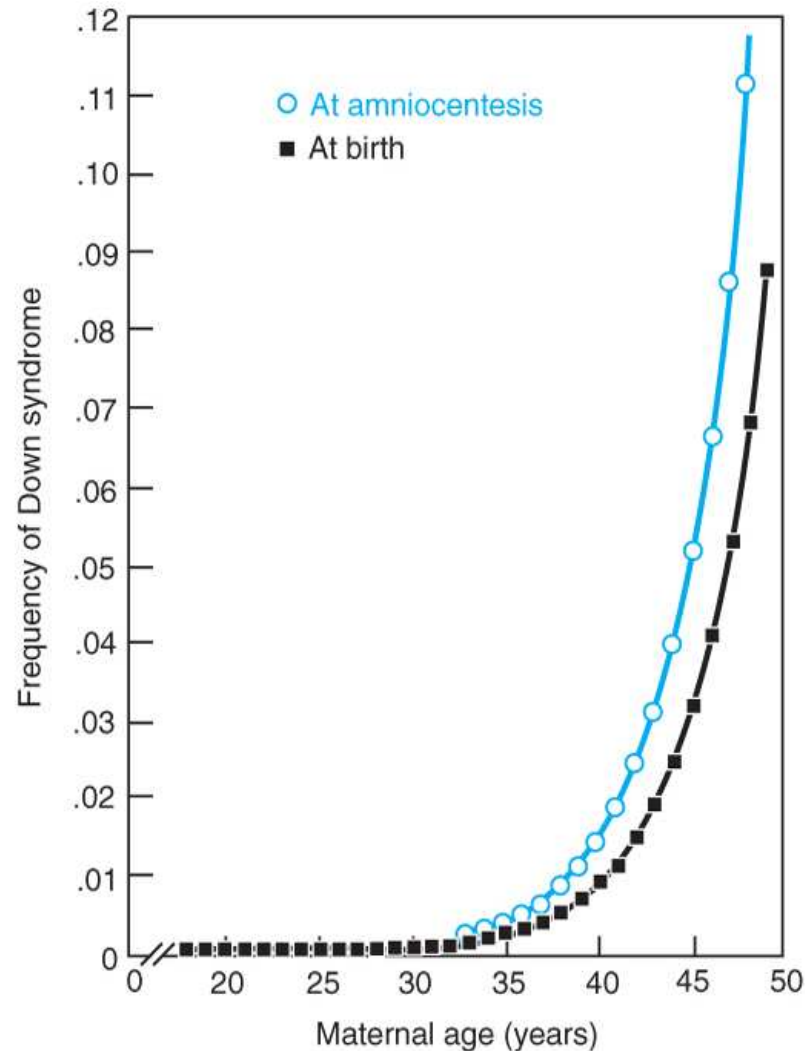
TABLE 6-2
Prevalence of Chromosomal Abnormalities among Newborns

Abnormality	Prevalence at Birth
Autosomal Syndromes	
Trisomy 21	1/800
Trisomy 18	1/6000
Trisomy 13	1/10,000
Unbalanced rearrangements	1/17,000
Balanced Rearrangements	
Robertsonian translocations	1/1000
Reciprocal translocations	1/11,000
Sex Chromosome Abnormalities	
47,XXY	1/1000 male births
47,XYY	1/1000 male births
45,X*	1/5000 female births
47,XXX	1/1000 female births
All Chromosome Abnormalities	
Autosomal disorders and unbalanced rearrangements	1/230
Balanced rearrangements	1/500*

**The 45,X karyotype accounts for about half of the cases of Turner syndrome.*

Jorde et al. Medical Genetics, 4° Ed 2010

TRISOMY 21 KARYOTYPE - DOWN SYNDROME

47,XX,+21

Età materna e rischio per trisomia

Maternal age dependence on incidence of trisomy 21 at birth and at time of amniocentesis. See also Chapter 15. (Data from Hook EB, Cross PK, Schreinemachers DM: Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. JAMA 249:2034-2038, 1983.)

S. DOWN - RISCHIO IN BASE ALL'ETÀ MATERNA

Età	Rischio
20	1:1530
25	1:1350
30	1:900
32	1:680
35	1:385
40	1:110
42	1:65
45	1:28

NB
- Incidenza SD in donne ≤25a è bassa (< 1:1000)
- Rischio non aumenta fino a ~30a
- Rischio di ~1% a 40a
- Incidenza globale SD ~1:650

BOX 2.10 FEATURES OF NON-DISJUNCTION OF CHROMOSOME 21

- Down syndrome occurs in all human populations at approximately the same rate (~1 case in every 600 births) and is unlikely to be related to any specific environmental factors.
- There is a significant loss of trisomy 21 embryos via spontaneous abortion in early pregnancy and it has been estimated that as many as 1 in 150 clinically recognized pregnancies have trisomy 21.
- The risk of having a pregnancy affected with Down syndrome is closely related to the maternal but not to the paternal age; the mother's age-related risk is:
  - 1:2000 at age 20
  - 1:1000 at age 30
  - 1:110 at age 40

BOX 2.11 CLINICAL ASSOCIATIONS WITH DOWN SYNDROME

- **Congenital malformations**
  - **Congenital heart defects** – 40%
    - atrioventricular septal defect
    - ventricular septal defect
    - atrial septal defect
  - **Duodenal atresia** – 3-5%
- **Late-onset clinical problems**
  - a non-specific immunodeficiency with particular susceptibility to respiratory infections
  - a significantly increased risk of leukaemia (~15–20 × greater than other children)
  - a susceptibility to dementia similar to Alzheimer's disease

Bonthron et al. Clinical Genetics: a case-based approach. WB Saunders, 1998

Figura 13.3 Fenotipo della sindrome di Down. (Da Jorde LB et al. *Medical Genetics*, 2nd ed. Mosby, St. Louis, 1997.)

Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

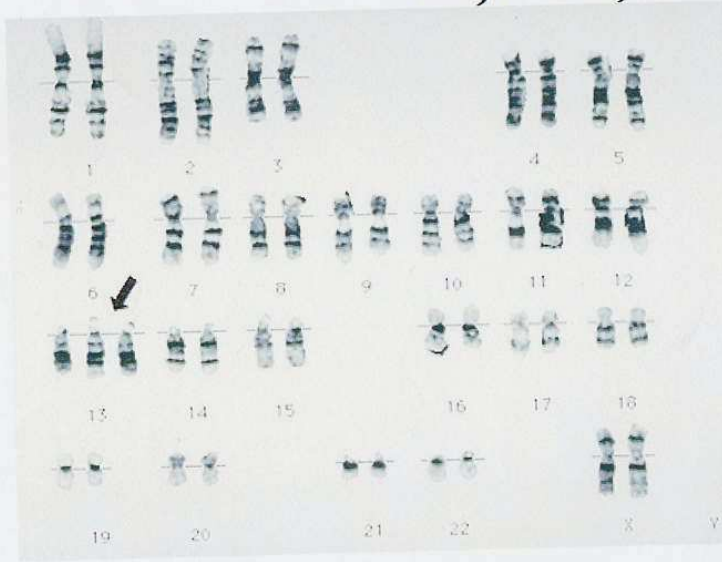
Ipotonia, viso tondo, naso piccolo, obliquità rime palpebrali

AGBD
ONLUS
ASSOCIAZIONE GENITORI BAMBINI DOWN - VERONA
Associazione Genitori
Bambini Down
di Verona
CHICCO
CHICCO

Anomalie cromosomiche nella s.di Down

Trisomia “libera”	95%	(rischio ricorrenza basso)
Traslocazione	4%	(rischio ricorrenza alto!)
Mosaicismo	1%	

S.di Patau

47,XX,+13

Trisomia 13

1:10.000 nati vivi

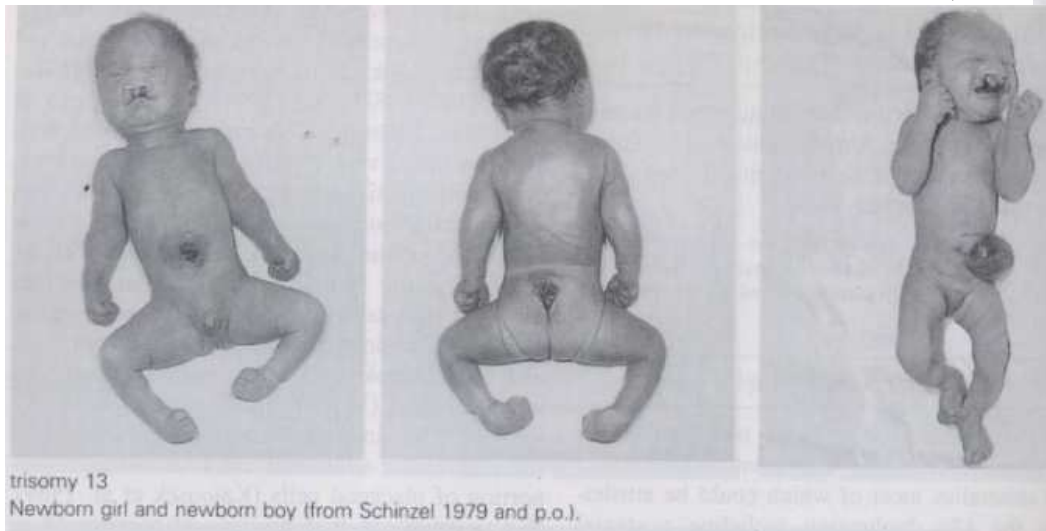
Elevata selezione prenatale

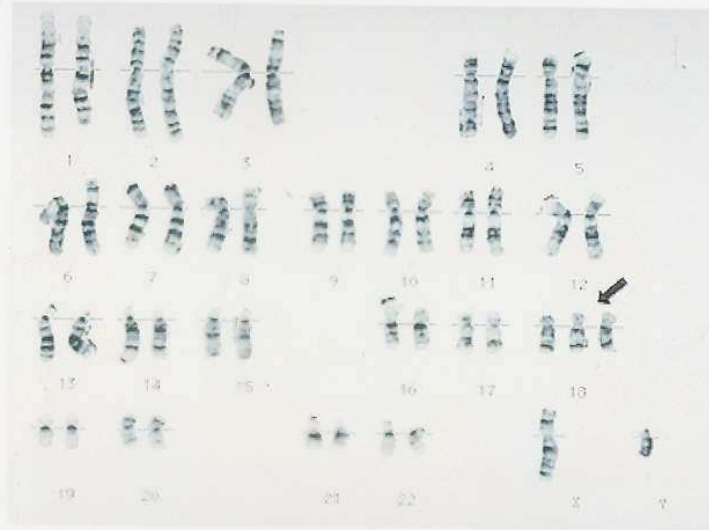
Labiopalatoschisi, polidattilia, alter.emisferi cerebrali,
Microftalmia, cardiopatie, grave ritardo psicomotorio, convulsioni

Sopravvivenza rara dopo il I anno di vita

Correlazione positiva con EMA

In circa il 90% dei casi si tratta di trisomia libera
In circa il 10% dei casi si tratta di traslocazione robertsoniana 13;14

trisomy 13
Newborn girl and newborn boy (from Schinzel 1979 and p.o.).

S.di Edwards

47,XY,+18

Trisomia 18

1:7000

Il 95% degli embrioni è abortito spontaneamente

Femmine più colpite

Correlazione positiva con EMA

Ritardo di crescita, microcefalia, tipico atteggiamento delle mani
Piede a piccozza, malformazioni multiple

Grave ritardo PM

Trisomy 18, 9-year-old girl.
Profound mental and
physical handicaps

…Trisomie vitali…..

TABLE 2.8 Numbers of gene loci on the human chromosomes

Chromosome	Total number of gene loci
1	869
2	566
3	490
4	348
5	435
6	564
7	419
8	324
9	326
10	307
11	579
12	476
13	158
14	277
15	263
16	344
17	530
18	137
19	599
20	215
21	119
22	228
X	537
Y	46

Reproduced with permission from NCBI GenBank® OMIM Statistics. November 2004.

Medical Genetics
Ian D.Young
Oxford Univ Press, 2005

Tabella 13.1 Anomalie cromosomiche

Di numero	
Triploidia	per esempio 69,XXX
Trisomia	per esempio 47,XY,+21
Monosomia	per esempio 45,X
Mosaicismo	per esempio 46,XX/47,XX,+21
Di struttura	
Delezione	per esempio del(4)(p16.3)
Inversione	paracentrica pericentrica
Duplicazione	
Inserzione	
Ring	
Marcatore (mar)	
Traslocazione reciproca bilanciata	per esempio t(9;22)(q34; q11)
Traslocazione robertsoniana (fusione centrica)	per esempio t(13;14)(q10;q10)
Anomala separazione del centromero (isocromosoma)	per esempio i(12p)
Disomie uniparentali (anomalie cromosomiche funzionali)	
Possono causare la comparsa di fenotipi recessivi	
Difetto di regolazione dell'imprinting	

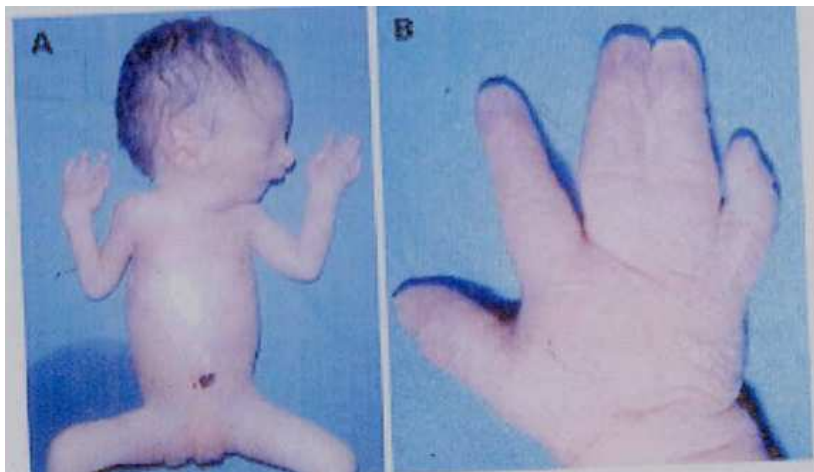
Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

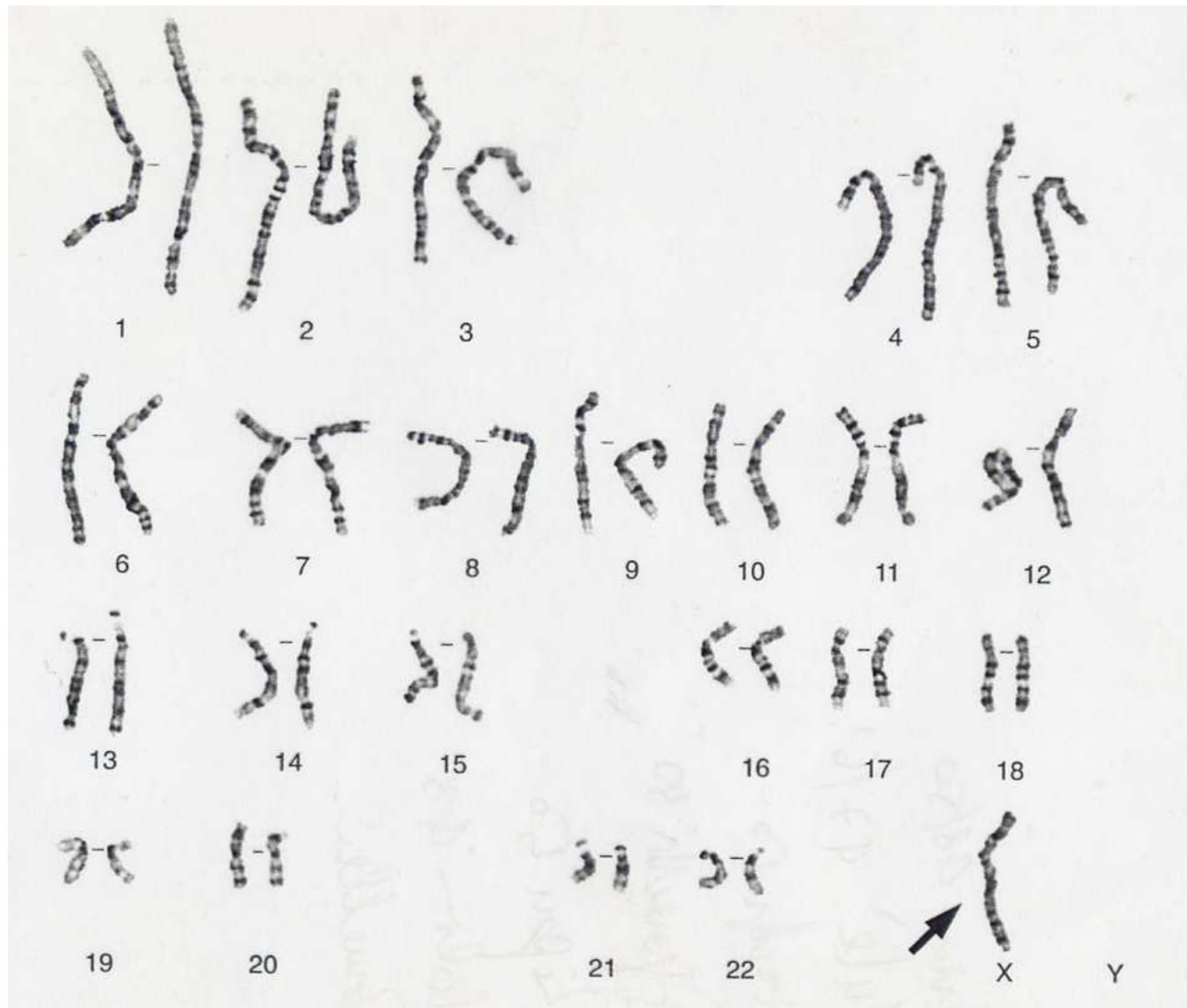
Fig. 3.22
Karyotype from products of conception of a spontaneous miscarriage showing triploidy.

SINDROME DA TRIPLOIDIA

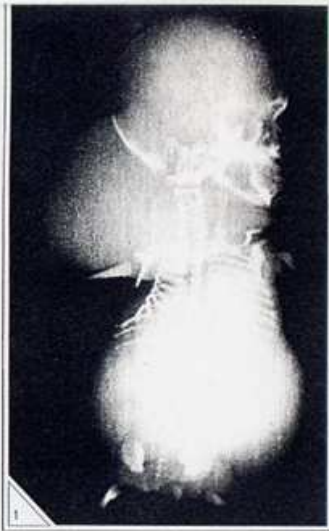
Grossa placenta con degenerazione molare, grave deficit di accrescimento prenatale, sindattilia tra III e IV dito delle mani, anomalie dei genitali, malformazioni viscerali.

CRITERI DIAGNOSTICI

La triploidia è la presenza di un completo assetto cromosomico in sovrannumero, cioè in un numero modale di 69 cromosomi. La maggior parte delle triploidie viene identificata negli aborti spontanei del I trimestre e, più raramente, nei prematuri, nei nati morti o nei neonati a termine. Molte triploidie abortite si pre-

Causa frequente di aborto
Origine: diandria(dispermia)
diginia (mancata espulsione GP)

Sindrome di Turner (Monosomia X 45,X)

SINDROME DI TURNER

(Monosomia del cromosoma X, 45,X)

Nel neonato: cute della nuca ridondante, linfedema delle estremità, unghie iperconvesse, torace "a scudo".
Nell'adulto: bassa statura, amenorrea primaria, facies caratteristica, caratteri sessuali secondari poco sviluppati.

CRITERI DIAGNOSTICI

La sindrome è riconoscibile sia nel periodo neonatale che nelle fasi successive.
Le principali caratteristiche alla nascita comprendono:

- basso peso e ridotta lunghezza in circa metà delle pazienti;
- cute ridondante sulla nuca, dove ricade in grosse pliche; in seguito si organizza e forma una plica tesa tra la mastoide e la regione acromiale (pterigio);
- linfedemi sul dorso delle mani e dei piedi, che regrediscono nel secondo anno;
- unghie iperconvesse e ipoplasiche.

Sindrome di Klinefelter (47,XXY)

SINDROME DI KLINFELTER

(47,XXY) **1/1000**

Ipoplasia testicolare, azospermia, ginecomastia, habitus ginoide.

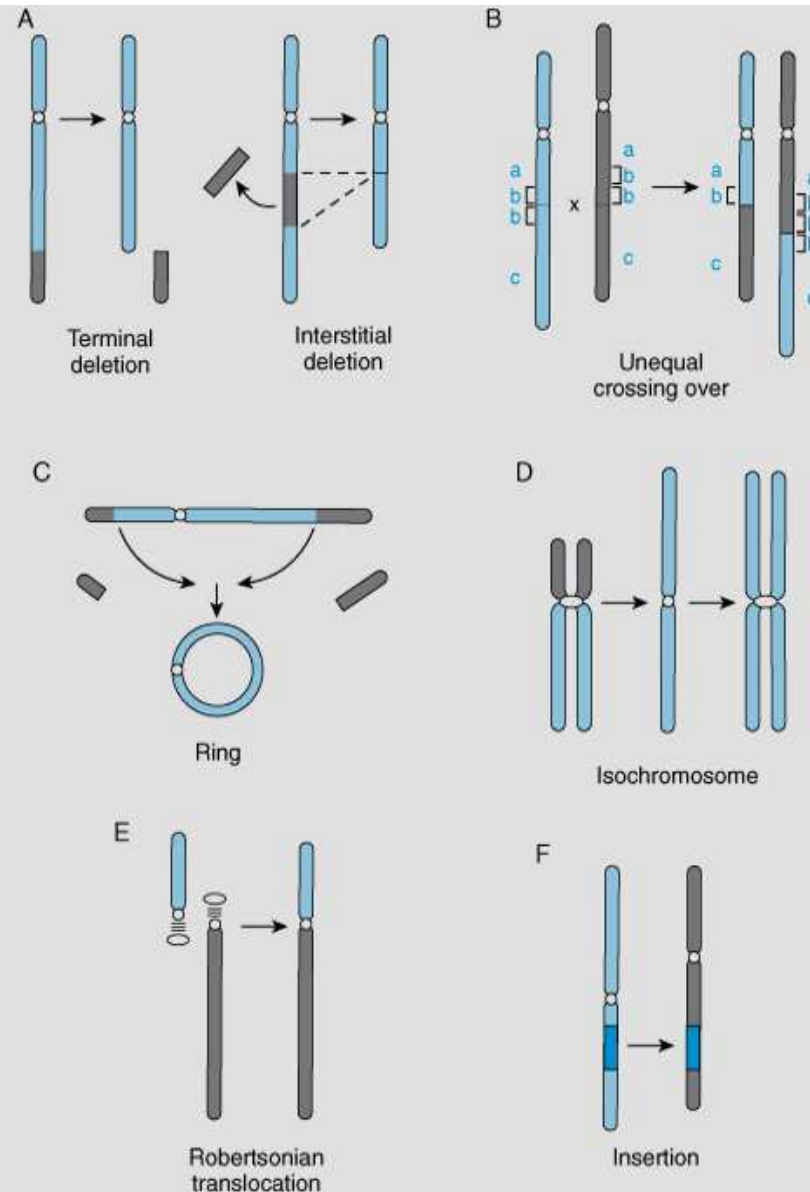
CRITERI DIAGNOSTICI

In genere, la diagnosi non viene effettuata prima della pubertà, quando diventa evidente l'ipoplasia testicolare. Molti casi sono identificati ancora più tardi in occasione di accertamenti per chiarire l'origine di una sterilità di coppia. Dopo la pubertà, che è ritardata in circa 40% dei casi, possono essere riscontrate le seguenti caratteristiche.

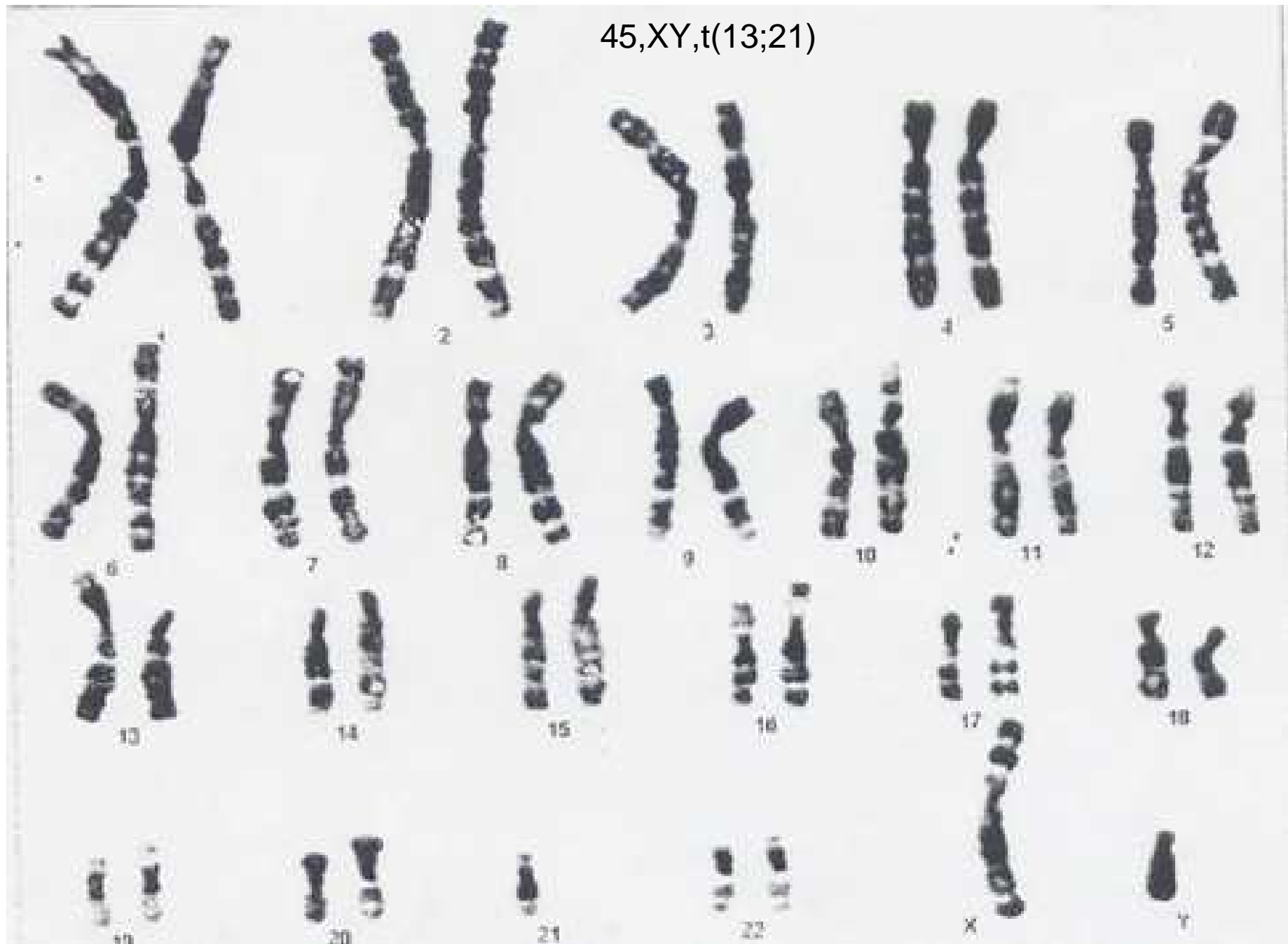
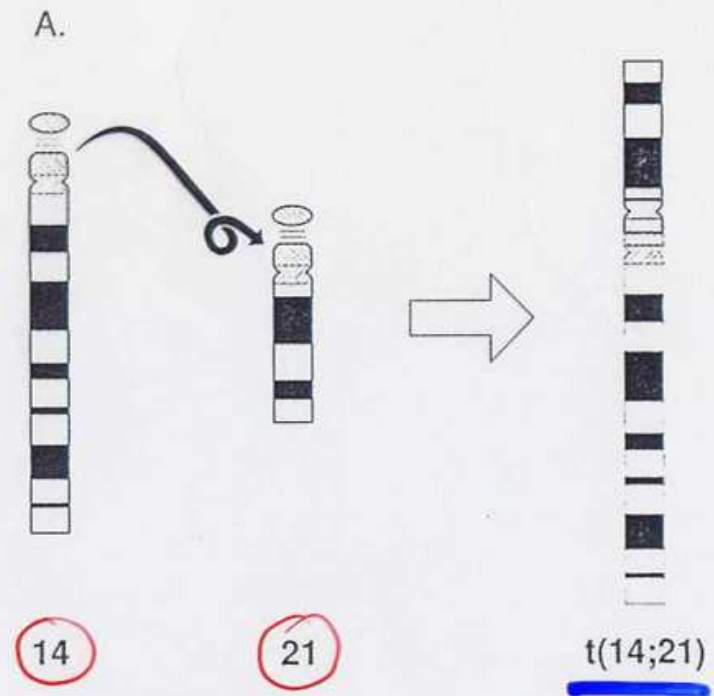
- habitus ginoide, longilineo con arti inferiori sproporzionalmente lunghi, statura tendenzialmente superiore alla media;
- sviluppo mentale normale nella maggior parte dei pazienti;
- azospermia, costante nella forma classica (XXY);
- caratteri sessuali secondari poco sviluppati: ridotta crescita della barba, peli pubici a distribuzione femminile;
- ipoplasia dei testicoli (nell'adulto 1,8 cm), da scleroialinosi dei tubuli seminiferi e iperplasia delle cellule di Leydig; consistenza ridotta, scarsa sensibilità alla pressione; la frequenza del criptorchidismo sembra aumentata; dimensioni del pene normali in 4/5 dei pazienti; scroto normale per dimensioni e pigmentazione;
- ginecomastia vera, in genere di ridotte dimensioni, inizialmente asimmetrica, senza pigmentazione, in circa 1/3 dei casi;
- livelli gonadotropinici significativamente aumentati dopo la pubertà;
- osteoporosi generalizzata;
- mani relativamente grandi; sui polpastrelli è ridotto il numero delle creste.

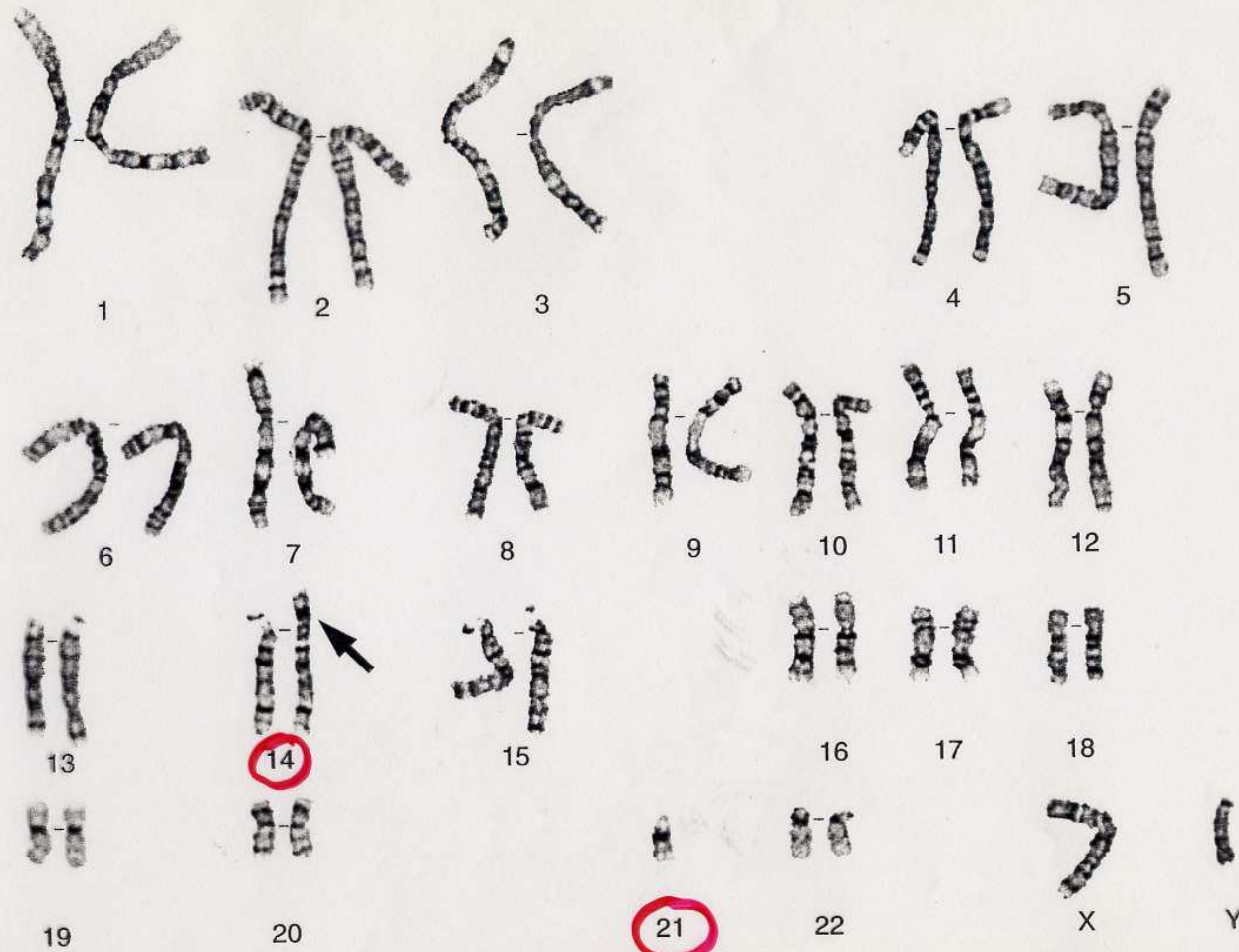
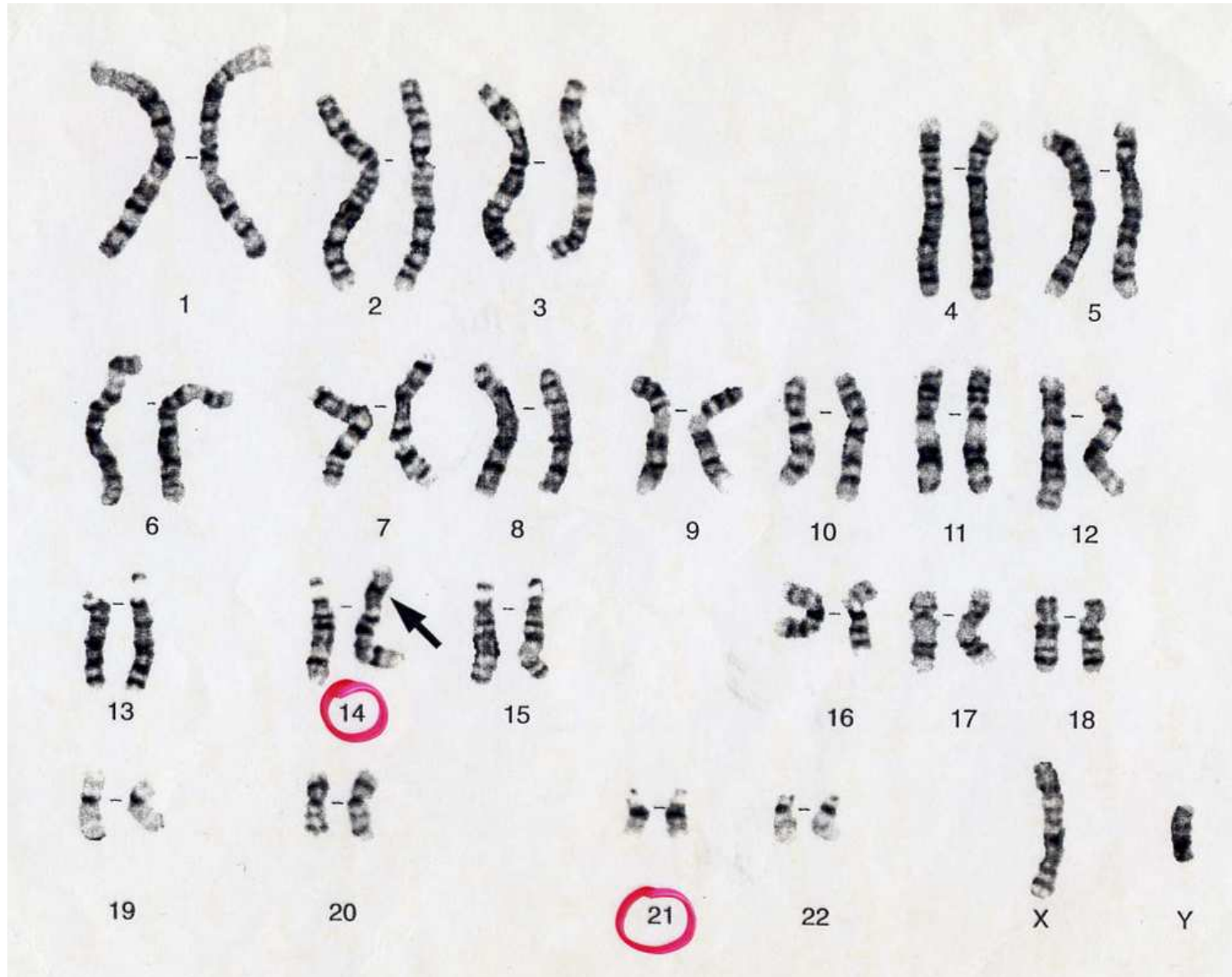
ANOMALIE CROMOSOMICHE DI STRUTTURA (RIARRANGIAMENTI)

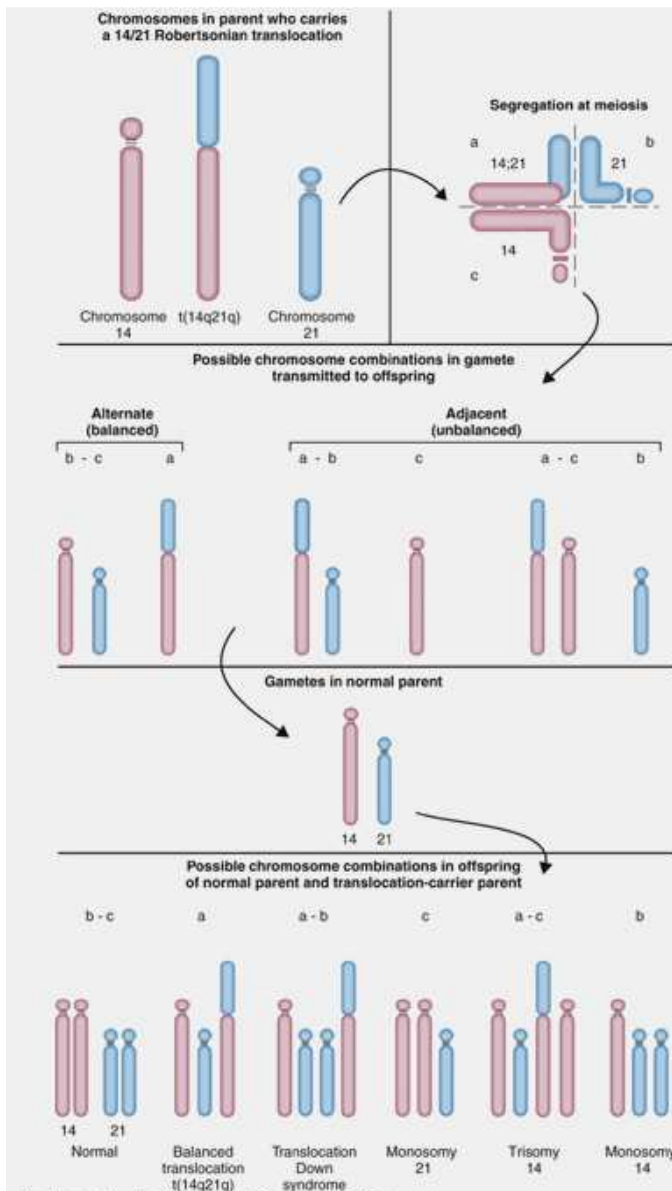
<u>BILANCIATE</u> (senza perdita e/o guadagno di materiale cromosomico)
Fenotipo normale (a meno di interruzione/alteraz espressione genica)

<u>SBILANCIATE</u> (con perdita e/ guadagno)
Fenotipo patologico

Structural rearrangements of chromosomes, described in the text. **A,** Terminal and interstitial deletions, each generating an acentric fragment. **B,** Unequal crossing over between segments of homologous chromosomes or between sister chromatids (duplicated or deleted segment indicated by the brackets). **C,** Ring chromosome with two acentric fragments. **D,** Generation of an isochromosome for the long arm of a chromosome. **E,** Robertsonian translocation between two acrocentric chromosomes. **F,** Insertion of a segment of one chromosome into a nonhomologous chromosome.

45,XY,t(13;21)
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
X
Y

Figure 8.11. Robertsonian translocation or centric fusion involving the long arms of chromosomes 14 and 21. Chromosome 21 material is shown in *red* in the diagram (A). The translocation chromosome is indicated by the *arrow* on the karyotype (B).

Traslocazioni Robertsoniane

BALANCED 14/21 TRANSLOCATION CARRIER

45, XY, t(14;21)

S.Down da traslocazione: 46,XY,t(14;21)

Traslocazione Robertsoniana

t(14;21)

Jorde et al: Medical Genetics, 4th Edition.

The possible segregation patterns for the gametes formed by a carrier of a Robertsonian translocation. Alternate segregation (quadrant *a* alone, or quadrant *b* with quadrant *c*) produces either a normal chromosome constitution or a translocation carrier with a normal phenotype. Adjacent segregation (quadrant *a* with *b*, quadrant *c* alone, quadrant *a* with *c*, or quadrant *b* alone) produces unbalanced gametes and results in conceptions with translocation Down syndrome, monosomy 21, trisomy 14, or monosomy 14, respectively. For example, monosomy 14 is produced when the parent who carries the translocation transmits a copy of chromosome 21 but does not transmit a copy of chromosome 14 (as in the *lower right corner*).

Anomalie cromosomiche nella s.di Down

Trisomia “libera”	95%	(rischio ricorrenza basso)
Traslocazione	4%	(rischio ricorrenza alto!)
Mosaicismo	1%	

46,XY, t(2;5)(q3.4;q2.4)

Cariotipo fetale da L.A.(liquido amniotico)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
X
y
MADRE

Figura 8.14. Segregazione meiotica in una traslocazione reciproca fra i cromosomi 3 e 21.

46, XY, t(3;21)

Jorde et al: Medical Genetics, 4th Edition.

A pericentric inversion in chromosome 8 causes the formation of a loop during the alignment of homologous chromosomes in meiosis. Crossing over in this loop can produce duplications or deletions of chromosome material in the resulting gamete. The offspring in the lower right received one of the recombinant 8 chromosomes from this parent.

INVERSIONI CROMOSOMICHE

Figura 4.18
Inversione pericentrica: origine e cromosomi ricombinanti.

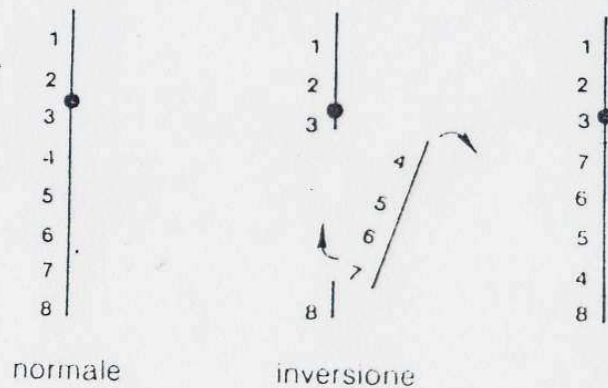
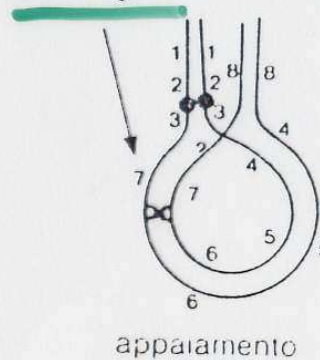
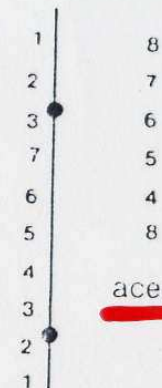



Figura 4.19
Inversione paracentrica: origine e cromosomi ricombinanti.

A child with an abnormal karyotype, the offspring of a carrier of a pericentric inversion. See text for discussion. (From Allderdice PW, Browne N, Murphy DP: Chromosome 3 duplication q21-qter, deletior p25-pter syndrome in children of carriers of a pericentric inversion inv(3)(p25q21). Am J Hum Genet 27:699-718, 1975.)

NB: prodotti meiotici sbilanciati da inv.paracentrica: instabili e in genere non vitali.
Prodotti meiotici sbilanciati da inv.pericentrica: stabili e potenzialm vitali…

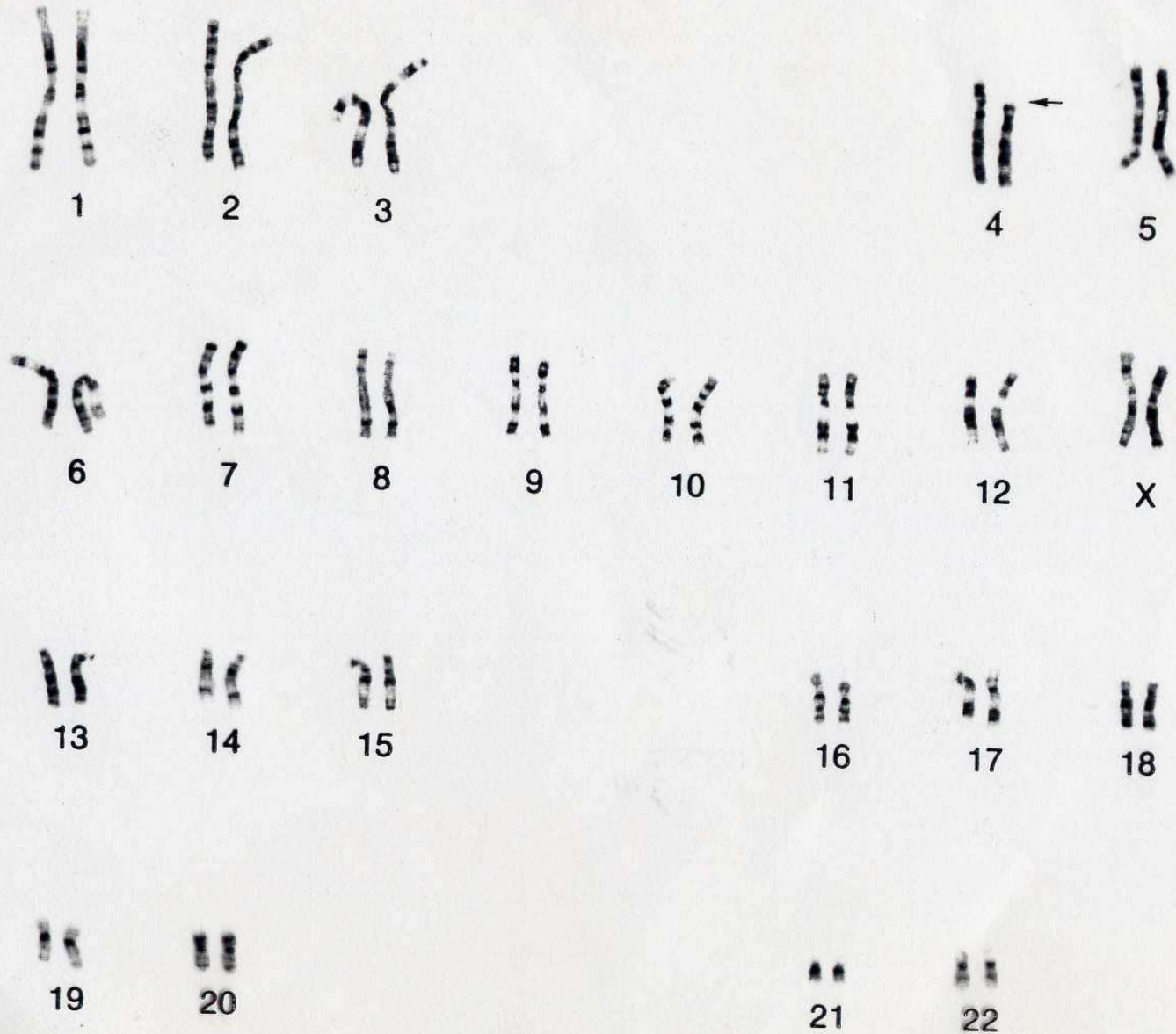
DELEZIONI CROMOSOMICHE

Chromosome deletions

Figure 14.3 A patient with Wolf-Hirschhorn syndrome, associated with 4p monosomy. Note the prominent forehead, wide-set eyes, and large, low-set ears. (Courtesy of the Longo Family.)

46,XX,4p-

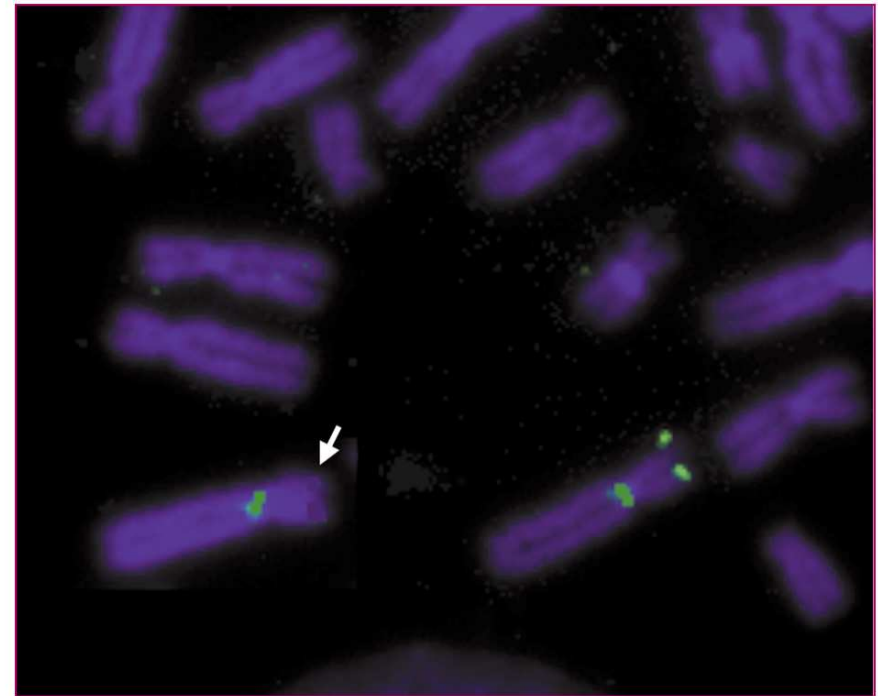
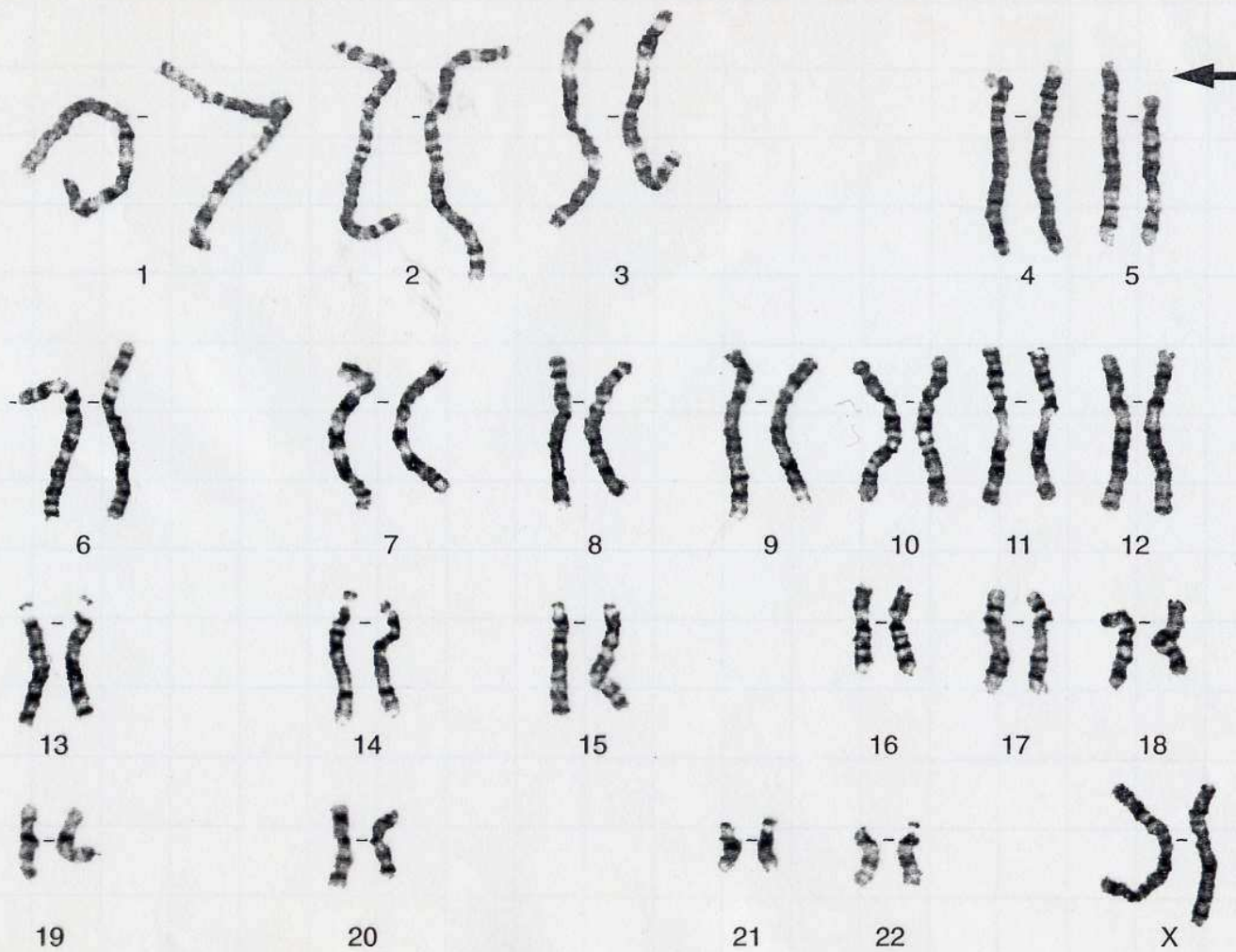



Figura 4.11 Esempio di applicazione della tecnica FISH con sonda *locus*-specifica. In questo caso nel cromosoma 4 normale è presente sia la sonda di repere, che serve a identificare il cromosoma 4 nella metafase, centromerica, sia la sonda subtelomerica specifica per la sindrome di Wolf-Hirschhorn; il cromosoma deleto ha invece solo la sonda centromerica. La delezione osservata è diagnostica per la sindrome di Wolf-Hirschhorn.

Neri G, Genuardi M. Genetica umana e medica. Elsevier Masson, Milano, 2007

Child with Wolf-Hirschhorn syndrome (46,XX,del[4p]). Note the wide-spaced eyes and repaired cleft lip.

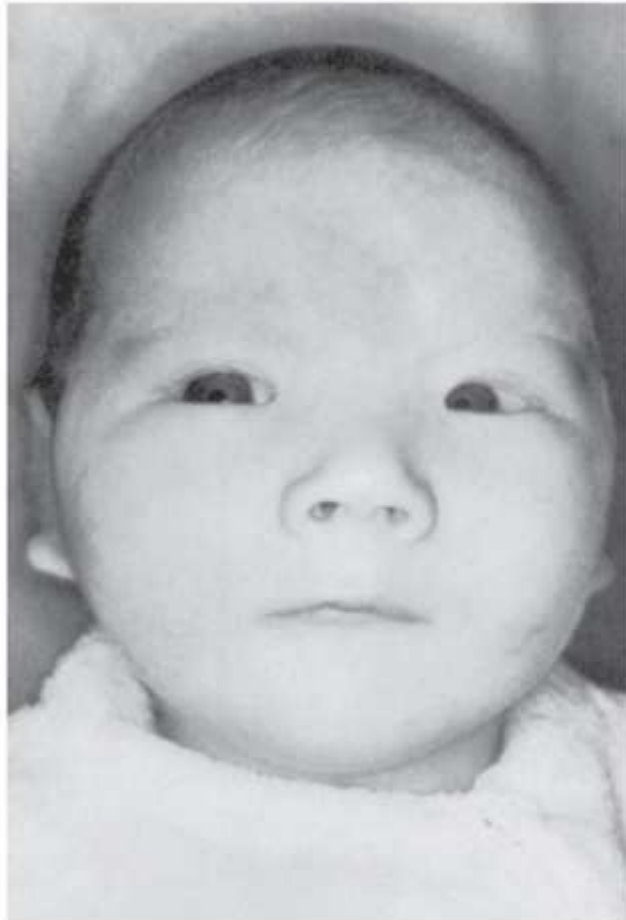
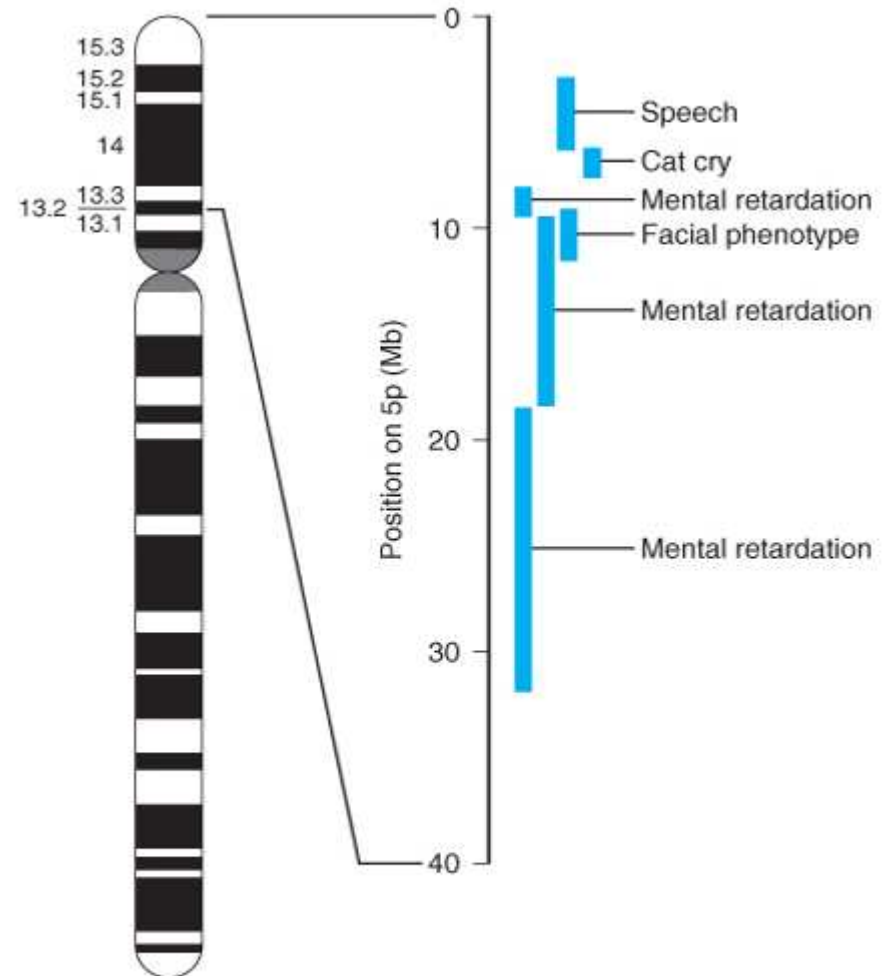
CRI-DU-CHAT SYNDROME
46,XX,5p-
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
X

SINDROME DEL "CRI DU CHAT"

(Delezione parziale del braccio corto del cromosoma 5, monosomia 5p, 5p−)

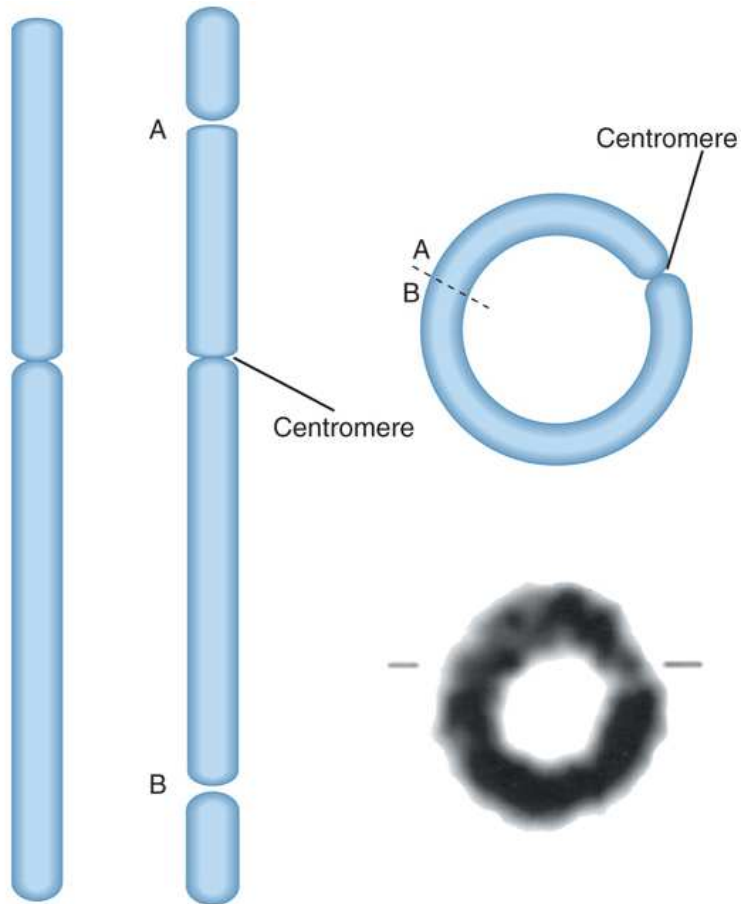
Nel neonato: pianto come miagolio dei gatti, microcefalia, viso tondo, ipertelorismo, rime palpebrali inclinate in basso, micrognazia.

Nell'adulto: viso assottigliato, ipoplasia mandibolare, incanutimento precoce.

CRITERI DIAGNOSTICI

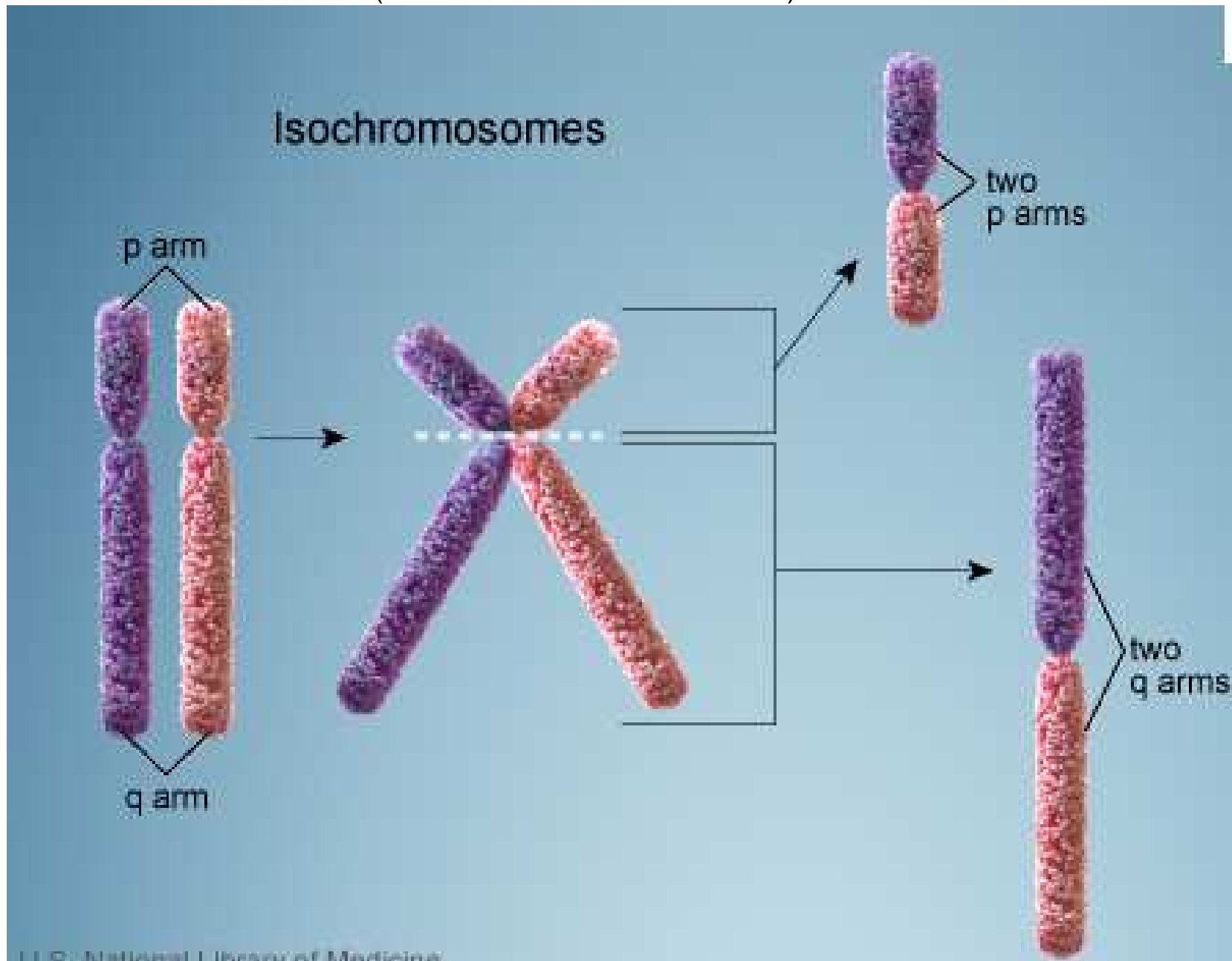
- Ritardo psicomotorio;
- ipotonia;
- pianto come un miagolio dei gatti, che è costante solo nel neonato, ma non è patognomonico; è dovuto a una incapacità delle corde vocali ad avvicinarsi nella porzione posteriore durante l'espirazione, per ipoplasia del laringe o per laringomalacia;
- microcefalia (circonferenza cranica media 32 cm), con cranio sferico e prominenza della sutura metopica;
- facies "a luna piena" con marcato ipertelorismo, rime palpebrali oblique verso il basso, epicanto, strabismo (spesso divergente), sella nasale ipoplasica e larga, micrognazia;
- solco palmare unico oppure un suo equivalente (2/3 dei casi).

A, An infant with cri du chat syndrome, which results from deletion of part of chromosome 5p. Note characteristic facies with hypertelorism, epicanthus, and retrognathia. **B,** Phenotype-karyotype map, based on array CGH analysis of del(5p) chromosomes. (Based on data from Zhang X, Snijders A, Segraves R, et al: High-resolution mapping of genotype-phenotype relationships in cri du chat syndrome using array comparative genome hybridization. Am J Hum Genet 76:312-326, 2005.)

Cromosoma ad anello (ring chromosome)

Both tips of a chromosome can be lost, leaving sticky ends that attach to each other, forming a ring chromosome. A chromosome 12 ring is shown here.

Doppia delezione distale, fusione dei breakpoints, perdita segmenti distali

Elevato rischio di ritardo psicomotorio dismorfismi e malformazioni

Quasi sempre a mosaico

ISOCROMOSOMI (scissione trasversale centromero)

BOX 6-1

Indications for Performing Chromosome Analysis

- Persons with a suspected recognizable chromosome syndrome (e.g., Down syndrome)
- Persons with an unrecognizable pattern of two or more malformations
- Persons with ambiguous genitalia
- Mental retardation or developmental delay in children who have multiple physical abnormalities
- Parents and children of persons with chromosomal translocations, deletions, or duplications
- Stillborn infants with malformation or with no recognizable reason for fetal death
- Females with proportionate short stature and primary amenorrhea
- Males with small testes or significant gynecomastia

Jorde et al. Medical Genetics, 4°Ed, 2010

INDICAZIONI PER RICHIEDERE UN'ANALISI CROMOSOMICA

Multiple congenital abnormalities
Unexplained mental retardation
Sexual ambiguity or abnormality in sexual development
Infertility
Recurrent miscarriage
Unexplained stillbirth
Malignancy and chromosome breakage syndromes